

Trabajos Originales

Perfil lipídico en mujeres embarazadas sanas de tres regiones de Chile*

Pablo Olmos C.¹, Manuel Escalona O.^{1,a}, Sebastián Illanes L.², Javier Caradeux B.², Gabriel Mardones⁴, Daniela Olivari U.⁵, Leoncio Fuentes V.⁶, Ana Acosta B.^{1,a}, Attilio Rigotti R.¹, Dolores Busso P., PhD¹, José Santos M., PhD¹, José Poblete L.³, Claudio Vera P-G.³, Cristián Belmar J.³, Denisse Goldenberg A.¹, Bárbara Samith C.^b, Ian Niklitschek L.^c, Nicolás Mertens F.^c

¹Departamento de Nutrición-Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. ³División de Obstetricia-Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁴Hospital Clínico San Borja Arriarán y Hospital del Profesor. ⁵Hospital Regional Concepción. ⁶Servicio de Obstetricia-Ginecología y Centro de Diagnóstico de la Mujer (CEDIM), Hospital de Talca. Chile.

^a Tecnólogo-Médico. ^b Nutricionista. ^c Alumnos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Proyecto de Investigación: FONDECYT N° 1120682

RESUMEN

Antecedentes: Los lípidos plasmáticos maternos durante el embarazo pueden influir en el crecimiento fetal, particularmente en pacientes con diabetes gestacional; estos lípidos cambian su concentración plasmática materna a lo largo de la gestación. **Objetivo:** Calcular tablas y curvas de lípidos normales según edad gestacional en una población de embarazadas chilenas. **Método:** Se midió el colesterol total (CT), colesterol LDL (LDL-C) triglicéridos (TG), Colesterol-HDL (HDL-C), y ácidos grasos no esterificados (NEFA), en 94 embarazadas sanas y jóvenes (<33 años, edad media de $27,6 \pm 6,2$ años), con peso pregestacional normal (Índice de Masa Corporal entre 20 y 24,9 Kg/m² y medio de $23,3 \pm 2,0$ Kg/m²). Las pacientes provenían de: Hospital Parroquial de San Bernardo, Santiago (n=55), Hospital de Talca (n=2); Hospital del Profesor, Santiago (n=18); Hospital Regional de Concepción (n=9) y Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (n=10). **Resultados:** Calculamos, para cada uno de los cuatro lípidos, las curvas de percentil 50, percentil 90 y percentil 10, en mg/dL y mmol/l. Los NEFA solo fueron expresados en mmol/l. Incluimos las funciones matemáticas de las curvas de regresión polinomial de los cuatro lípidos con el fin que sean fácilmente reproducibles en otros tamaños. **Conclusiones:** Calculamos las tablas y curvas de lípidos maternos normales a lo largo del embarazo, que sean aplicables a la población de embarazadas chilenas.

PALABRAS CLAVE: **Colesterol, triglicéridos, HDL, ácidos grasos, embarazo**

SUMMARY

Background: In normal human pregnancy, maternal lipids can modify the rate of fetal growth, particularly in pregnancies with Gestational Diabetes Mellitus (GDM). These lipids change continuously their serum concentration in the mother along the pregnancy. **Aim:** To calculate tables and curves of normal serum lipids, according to gestational age, in healthy Chilean pregnant women. **Methods:** We measured total cholesterol (CT), LDL-cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), HDL-Cholesterol (HDL-C), and Non-Esterified

Fatty Acids (NEFA) in 94 young and healthy pregnant women (< 33 years, mean age 27.6 ± 6.2 years), with normal pregestational Body Mass Index (BMI, 20.0-24.9 Kg/m², mean value= 23.3 ± 2.0 Kg/m²). The women of the study were patients of 5 hospitals: Hospital Parroquial de San Bernardo, Santiago (n=55), Hospital de Talca (n=2); Hospital del Profesor, Santiago (n=18); Hospital Regional de Concepción (n=9) and Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (n=10). *Results:* For each one of the lipids, we calculated curves of 50th, 90th and 10th percentiles, both in mg/dL and mmol/L (the NEFA were expressed only in mmol/L). The mathematical functions of the curves of polynomial regression of all lipids were included in the manuscript, in order to facilitate their reproduction. *Conclusions:* We calculated tables and curves of normal maternal serum lipids in relation to gestational, in order to make these available for use in the care of Chilean pregnant women.

KEY WORDS: *Cholesterol, triglycerides, HDL, fatty acids, pregnancy*

INTRODUCCIÓN

La incidencia de diabetes mellitus gestacional (DMG) ha aumentado a nivel mundial desde 4% en 1980 a 20% en 2007 (1,2,3). La principal complicación de la DMG es la macrosomía fetal (fetos grandes para edad gestacional, GEG), que constituye un problema tanto para el obstetra como para el neonatólogo. Para el obstetra, las consecuencias son trabajo de parto prolongado, cesárea, hemorragia postparto y laceraciones vaginales (4). Para el neonatólogo, los efectos adversos incluyen fractura de clavícula, lesiones del plexo braquial, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, dificultad respiratoria y miocardiopatía hipertrófica (5,6).

El año 2012, demostramos que la tasa de recién nacidos GEG fue de 18%, en 251 embarazadas con DMG a pesar de un óptimo control glicémico (7). Al clasificar las madres en dos grupos según su peso pregestacional, las tasas de GEG fueron de 10% para el grupo sin sobrepeso y de 25% para las madres con sobrepeso pregestacional, a pesar que ambos grupos presentaban parámetros similares de buen control glicémico. Estos hallazgos nos demostraron que puede haber macrosomía aunque exista un adecuado control glicémico, y esto es más prevalente en el grupo de madres con sobrepeso.

En este contexto, diferentes tipos de evidencia apuntan hacia los lípidos, particularmente los triglicéridos (Figura 1), como posibles responsables del excesivo crecimiento fetal en embarazadas con DMG y sobrepeso que tienen un control glicémico óptimo (8). En otras palabras, cabe asumir que en el futuro próximo habrá un renovado interés en medir la relación entre lípidos en el suero materno y crecimiento fetal, no solo en DMG sino que en embarazadas con sobrepeso u obesidad pregestacional. Ahora bien, los lípidos en el suero materno son al menos cinco: colesterol total (CT), colesterol LDL (LDL-C), triglicéridos (TG), Colesterol-HDL

(HDL-C), y ácidos grasos no esterificados (NEFA por sus siglas en inglés, o ácidos grasos libres), y todos ellos varían considerablemente según la edad gestacional, de modo que durante el embarazo no podemos usar un solo rango como normal para cada uno de ellos. De allí entonces la necesidad de generar tablas y gráficos de percentiles normales de lípidos séricos maternos según edad gestacional en población embarazada sana y sin sobrepeso, y en lo posible, con población del país obtenida de varios centros asistenciales en más de una región geográfica.

El objetivo de esta investigación es exponer los resultados que con la cooperación de cinco Servicios de Obstetricia y Ginecología de tres regiones del país, logramos reunir para calcular las tablas y gráficos de lípidos maternos normales a lo largo del embarazo.

PACIENTES Y MÉTODO

Las pacientes (Tabla I) fueron 94 embarazadas sanas, jóvenes (rango: 20-33 años, edad media de $27,6 \pm 6,2$ años), con Índice de Masa Corporal (IMC) normal pregestacional (20-24,9 Kg/m²). La media aritmética de IMC pregestacional fue de $23,3 \pm 2,0$ Kg/m². Las pacientes provenían de Hospital Parroquial de San Bernardo (n= 55), Hospital de Talca (n=2), Hospital del Profesor (n=18), Hospital Regional de Concepción (n=9) y Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (n=10).

Todas las pacientes fueron reclutadas bajo consentimiento informado, de acuerdo con las normas del comité de ética de cada una de las instituciones, y cumpliendo con todos los postulados de la Declaración de Helsinki.

Cada muestra de sangre fue obtenida en la mañana, luego de un ayuno nocturno de 12 horas. Una vez separado el suero, dos alícuotas fueron enviadas a los laboratorios y conservadas en refrigerador a -80°C hasta su posterior análisis.

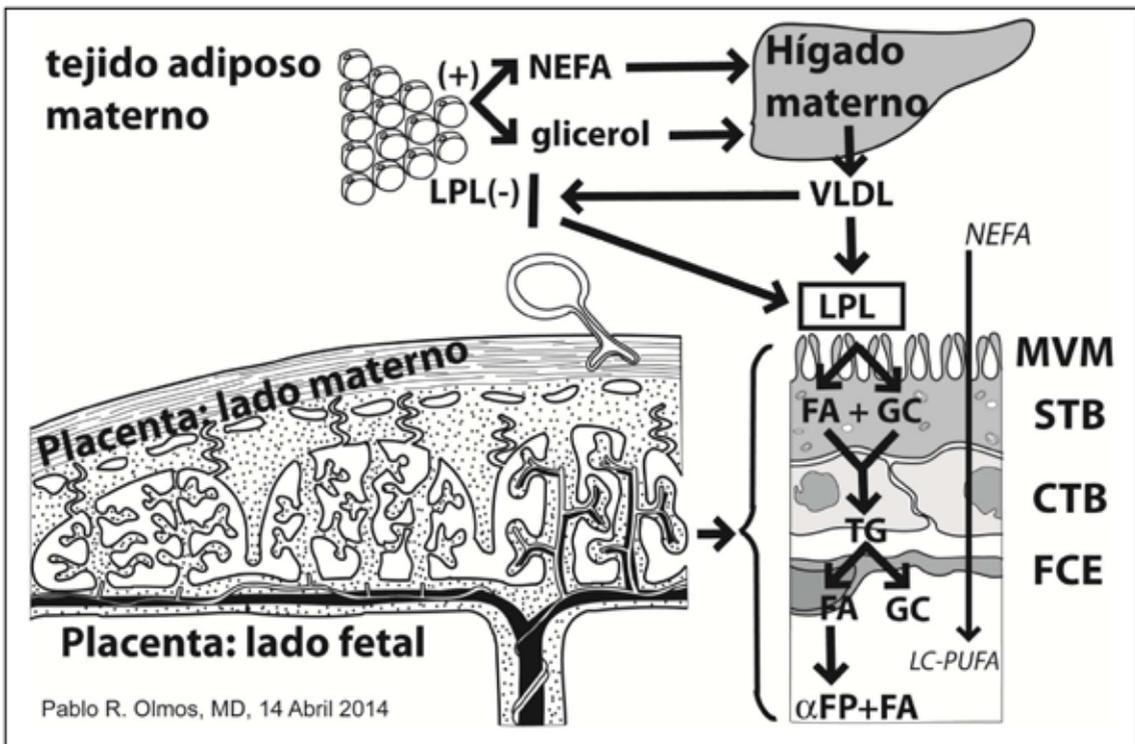


Figura 1. Transporte transplacentario de triglicéridos en un embarazo normal. NEFA= Non-Esterified Fatty Acids (Ácidos Grasos No Esterificados); LPL= Lipoprotein-Lipase (Lipasa Lipoproteica Hormona-Sensible); VLDL= Very Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de muy baja densidad); FA= Fatty Acid (ácido graso); GC= glicerol; TG= triglicérido; α FP+FA= ácido graso transportado por la alfa-fetoproteína. LC-PUFA= lecithin-polyunsaturated fatty acids (ácidos grasos poli-insaturados unidos a la lecitina). MVM= Membrana Velloosa Materna. STB= Sincisio-Trofoblasto. CTB= Cito-Trofoblasto. FCE= Endotelio Capilar Fetal (12-15).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DE LAS 94 EMBARAZADAS CHILENAS SANAS
EN LAS QUE SE EFECTUÓ EL ESTUDIO

Procedencia	n	Edad gestacional (semanas)	Edad cronológica (años)	IMC pregestacional (Kg / m ²)
Hospital Parroquial de San Bernardo	55	21,6 ± 8,9	27,1 ± 5,9	22,4 ± 1,2
Hospital de Talca	2	11,0 ± 2,8	27,0 ± 4,4	22,4 ± 1,8
Hospital del Profesor	18	24,3 ± 11,2	25,8 ± 6,7	24,8 ± 2,3
Hospital Regional de Concepción	9	24,3 ± 6,4	30,2 ± 6,5	24,0 ± 1,0
Hospital Universidad Católica	10	18,9 ± 8,4	31,5 ± 1,8	24,8 ± 3,2
Totales	94	21,9 ± 9,2	27,6 ± 6,2	23,3 ± 2,0

El perfil lipídico, que incluye colesterol total (CT), colesterol LDL (LDL-C), triglicéridos (TG), Colesterol-HDL (HDL-C), fue medido con el mismo sistema en los cinco centros hospitalarios. Se utilizó muestras de suero, usando un ensayo enzimático-colorimétrico usando reactivos HUMAN (*Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH*, Alemania), en autoanalizador HumaStar 80 de la misma empresa.

Los ácidos grasos no esterificados (NEFA por sus siglas en inglés, o ácidos grasos libres), fueron medidos en las muestras de suero provenientes del Hospital Parroquial de San Bernardo (n=55). Se utilizaron muestras de suero, usando un ensayo colorimétrico mediante el kit NEFA Randox (Randox Laboratories Ltd., United Kingdom) procesados también en el autoanalizador HumaStar80 (*Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH*, Alemania).

Tanto los datos clínicos como los resultados de perfil lipídico y ácidos grasos libres fueron ordenados en una base de datos SPSS (*PASW Statistics 18, Release 18.0.0, Julio 30th, 2009. WinWrap-Basic, © 1993-2007, Polar Engineering and Consulting, USA*). Los valores de perfil lipídico fueron guardados tanto en unidades de miligramos por decilitro (mg/dL) como de milimoles por litro (mmol/l). Los valores de ácidos grasos libres fueron archivados solamente en mmol/l.

Se obtuvieron muestras para las semanas 9, 11, 13, 22, 24, 27, 33, 35 y 38. El número de muestras para cada semana fueron, respectivamente: 9, 15, 9, 21, 8, 6, 19, 4 y 3. Para cada una de las semanas mencionadas, se calculó la media y la

desviación estándar (\pm DE). El percentil 90 (P-90) se calculó sumando a la media la desviación estándar multiplicada por 1,282. El percentil 10 (P-10) se calculó restando a la media la desviación estándar multiplicada por 1,282.

Una vez obtenidos las medias, DE, P-90 y P-10, aplicamos un segundo programa computacional, Prism-6 For Windows, Versión 6.04-Trial (© 1992-2014 GraphPad Software Inc., USA). Para cada uno de los lípidos y para los ácidos grasos libres, obtuvimos las curvas de regresión polinomial de segundo orden de medias, DE, P-90 y P-10, las que fueron impresas en gráficos cuyo eje X (abscisa) era las semanas de embarazo. Además, presentamos en una tabla las ecuaciones de las funciones polinomiales, tanto en mg/dL como en mmol/l, con el fin que estas curvas puedan ser impresas por otros autores e investigadores en forma precisa y con el tamaño que ellos consideren adecuado a sus propósitos.

RESULTADOS

La Tabla II muestra el colesterol total materno, con sus valores medios, DE, P-90 y P-10, expresados tanto en mg/dL como en mmol/l. La Tabla III muestra, para el colesterol total materno, las ecuaciones de regresión polinomial de segundo orden de los percentiles (50, 90 y 10). La Figura 2, muestra los percentiles P-50, P-90 y P-10 de colesterol total materno, calculados a partir de las ecuaciones polinomiales de la Tabla II.

Tabla II
COLESTEROL TOTAL MATERNO EN 94 MADRES EMBARAZADAS SANAS PROVENIENTES DE CINCO HOSPITALES EN TRES REGIONES DE CHILE, CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

Se	n	CT media mg/dl	CT \pm DE mg/dl	CT P-90 mg/dl	CT P-10 mg/dl	CT media mmol/l	CT \pm DE mmol/l	CT P-90 mmol/l	CT P-10 mmol/l
9	9	153,40	24,89	185,31	121,49	3,97	0,64	4,79	3,14
11	15	198,66	32,80	240,71	156,61	5,14	0,85	6,22	4,05
13	9	189,10	33,90	232,56	145,64	4,89	0,88	6,01	3,77
22	21	254,20	48,08	315,84	192,56	6,57	1,24	8,17	4,98
24	8	237,18	43,50	292,95	181,41	6,13	1,12	7,58	4,69
27	6	249,20	40,22	300,76	197,64	6,44	1,04	7,78	5,11
33	19	265,55	60,74	343,42	187,68	6,87	1,57	8,88	4,85
35	4	246,75	17,65	269,38	224,12	6,38	0,46	6,97	5,80
38	3	239,33	27,15	274,14	204,52	6,19	0,70	7,09	5,29

Se=semanas de embarazo. n=número de pacientes. CT=colesterol total. Media=media aritmética (percentil 50). DE=desviación estándar. P-90=percentil 90 (media + [1,282 x DE]). P-10=percentil 10 (media - [1,282 x DE]).

Tabla III
COLESTEROL TOTAL MATERNO: ECUACIONES DE REGRESIÓN POLINOMIAL DE SEGUNDO ORDEN PARA LOS PERCENTILES (50, 90 Y 10), QUE PERMITIERON CONSTRUIR EL GRÁFICO DE LA FIGURA 2, CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

	Ecuación polinomial de segundo orden	Ecuación N°
Percentil 50 (mg/dL)	$Y = 65,66 + (12,84 X) - (0,2163 X^2)$	1
Percentil 90 (mg/dL)	$Y = 54,16 + (18,85 X) - (0,3428 X^2)$	2
Percentil 10 (mg/dL)	$Y = 77,15 + (6,834 X) - (0,08982 X^2)$	3
Percentil 50 (mmol/l)	$Y = 1,71 + (0,3307 X) - (0,005565 X^2)$	4
Percentil 90 (mmol/l)	$Y = 1,38 + (0,4885 X) - (0,008884 X^2)$	5
Percentil 10 (mmol/l)	$Y = 1,99 + (0,1765 X) - (0,002317 X^2)$	6

Y=colesterol total (en mg/dL para ecuaciones 1, 2, 3 y en mmol/L para ecuaciones 4, 5, 6). X=semana de embarazo.

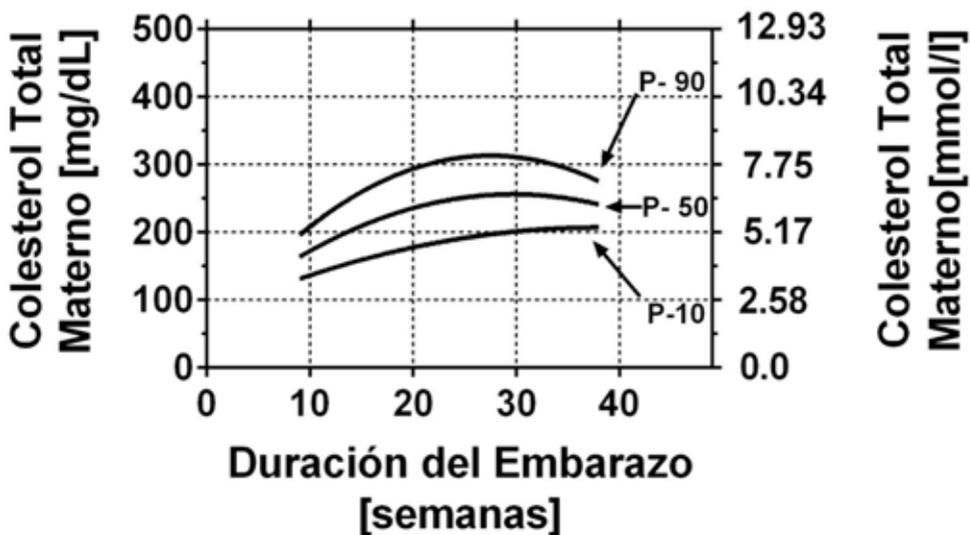


Figura 2. Colesterol total en el suero materno durante el embarazo. Percentil 50 (P-50), Percentil 90 (P-90) y Percentil 10 (P-10) calculados a partir de mujeres embarazadas sanas chilenas con IMC normal pregestacional. Valores de Colesterol Total expresados tanto en mg/dL (eje Y, a izquierda) como en mmol/l (eje Y, a derecha).

La Tabla IV muestra el colesterol LDL materno, con sus valores medios, DE, P-90 y P-10, expresados tanto en mg/dL como en mmol/l. La Tabla V muestra, para el colesterol LDL materno, las ecuaciones de regresión polinomial de segundo orden de los percentiles (50, 90 y 10). La Figura 3, muestra los percentiles P-50, P-90 y P-10 de colesterol total materno, calculados a partir de las ecuaciones polinomiales de la Tabla V.

La Tabla VI muestra los triglicéridos maternos, con sus valores medios, DE, P-90 y P-10, expresados tanto en mg/dL como en mmol/l. La Tabla VII muestra, para los triglicéridos maternos, las ecuaciones de regresión polinomial de segundo orden de los percentiles (50, 90 y 10). La Figura 4, muestra los percentiles P-50, P-90 y P-10 de triglicéridos maternos, calculados a partir de las ecuaciones polinomiales de la Tabla VII.

Tabla IV
COLESTEROL LDL MATERNO EN 94 MADRES EMBARAZADAS SANAS PROVENIENTES DE CINCO HOSPITALES EN TRES REGIONES DE CHILE, CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

Se	n	LDL-C media mg/dl	LDL-C ±DE mg/dl	LDL-C P-90 mg/dl	LDL-C P-10 mg/dl	LDL-C media mmol/l	LDL-C ±DE mmol/l	LDL-C P-90 mmol/l	LDL-C P-10 mmol/l
9	9	87,00	23,20	116,74	57,26	2,25	0,60	3,02	1,48
11	15	103,97	30,50	143,07	64,87	2,69	0,79	3,70	1,68
13	9	109,00	19,46	133,95	84,05	2,82	0,50	3,46	2,17
22	20	121,53	34,67	165,98	77,08	3,14	0,90	4,29	1,99
24	8	123,02	46,30	182,38	63,66	3,18	1,20	4,72	1,65
27	6	155,30	40,01	206,59	104,01	4,02	1,03	5,34	2,69
33	17	132,38	41,03	184,98	79,78	3,42	1,06	4,78	2,06
35	3	113,86	32,31	155,28	72,44	2,94	0,84	4,02	1,87
38	3	98,46	19,51	123,47	73,45	2,55	0,50	3,19	1,90

Se=semanas de embarazo. n=número de pacientes. LDL-C=colesterol LDL. Media=media aritmética (percentil 50). DE=desviación estándar. P-90=percentil 90 (= media + [1,282 x DE]). P-10=percentil 10 (= media - [1,282 x DE]).

Tabla V
COLESTEROL LDL MATERNO: ECUACIONES DE REGRESIÓN POLINOMIAL DE SEGUNDO ORDEN PARA LOS PERCENTILES (50, 90 Y 10), QUE PERMITIERON CONSTRUIR EL GRÁFICO DE LA FIGURA 3, CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

	Ecuación Polinomial de segundo orden	Ecuación N°
Percentil 50 (mg/dL)	$Y = 19,34 + (9,296 X) - (0,1859 X^2)$	7
Percentil 90 (mg/dL)	$Y = 4,652 + (14,8 X) - (0,2985 X^2)$	8
Percentil 10 (mg/dL)	$Y = 34,04 + (3,794 X) - (0,07335 X^2)$	9
Percentil 50 (mmol/l)	$Y = 0,5046 + (0,240 X) - (0,0048 X^2)$	10
Percentil 90 (mmol/l)	$Y = 0,120 + (0,3826 X) - (0,007718 X^2)$	11
Percentil 10 (mmol/l)	$Y = 0,8796 + (0,09815 X) - (0,001898 X^2)$	12

Y=colesterol LDL (en mg/dL para ecuaciones 7, 8, 9 y en mmol/L para ecuaciones 10, 11, 12). X=semana de embarazo.

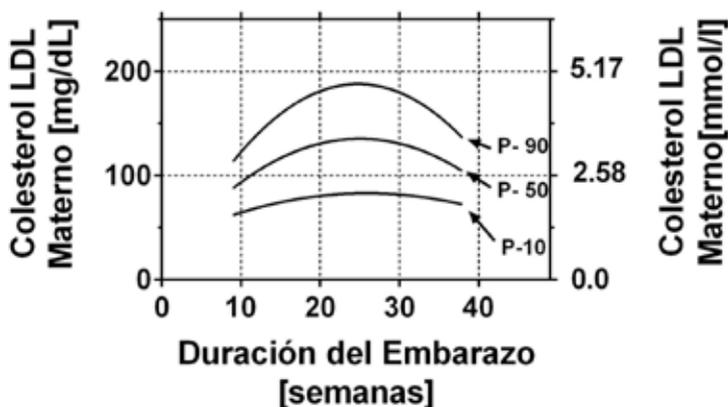


Figura 3. Coolesterol LDL en el suero materno durante el embarazo. Percentil 50 (P-50), Percentil 90 (P-90) y Percentil 10 (P-10) calculados a partir de mujeres embarazadas sanas chilenas con IMC normal pregestacional. Valores de Coolesterol LDL expresados tanto en mg/dL (eje Y, a izquierda) como en mmol/l (eje Y, a derecha).

Tabla VI
TRIGLICÉRIDOS MATERNOS EN 94 EMBARAZADAS SANAS PROVENIENTES DE CINCO HOSPITALES DE TRES REGIONES DE CHILE, CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

Se	n	TG media mg/dl	TG DE mg/dl	TG P-90 mg/dl	TG P-10 mg/dl	TG Media mmol/l	TG DE mmol/l	TG P-90 mmol/l	TG P-10 mmol/l
9	9	79,00	18,60	102,85	55,15	0,89	0,21	1,16	0,62
11	15	130,30	86,25	240,81	19,79	1,47	0,97	2,72	0,22
13	9	145,45	55,95	217,06	73,74	1,64	0,63	2,45	0,83
22	21	261,65	69,90	351,21	171,99	2,95	0,79	3,97	1,94
24	8	198,20	65,80	282,56	113,84	2,24	0,74	3,19	1,29
27	6	192,20	53,35	260,53	123,87	2,17	0,60	2,94	1,40
33	19	263,70	82,75	369,72	157,68	2,98	0,93	4,17	1,78
35	4	319,50	63,85	401,29	237,71	3,61	0,72	4,53	2,68
38	3	271,00	103,05	403,05	138,95	3,06	1,16	4,55	1,57

Se=semanas de embarazo. n=número de pacientes. TG=triglicéridos maternos. Media=media aritmética (percentil 50). DE=desviación estándar. P-90=percentil 90 (=media + [1,282 x DE]). P-10=percentil 10 (= media - [1,282 x DE]).

Tabla VII
TRIGLICÉRIDOS MATERNOS: ECUACIONES DE REGRESIÓN POLINOMIAL DE SEGUNDO ORDEN PARA LOS PERCENTILES (50, 90 Y 10), QUE PERMITIERON CONSTRUIR EL GRÁFICO DE LA FIGURA 4 CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

	Ecuación Polinomial de segundo orden	Ecuación N°
Percentil 50 (mg/dL)	$Y = (-4,265) + (12,59 X) - (0,13 X^2)$	13
Percentil 90 (mg/dL)	$Y = 56,43 + (12,78 X) - (0,09922 X^2)$	14
Percentil 10 (mg/dL)	$Y = (-64,97) + (12,40 X) - (0,1608 X^2)$	15
Percentil 50 (mmol/l)	$Y = (-0,05121) + (0,1422 X) - (0,001467 X^2)$	16
Percentil 90 (mmol/l)	$Y = 0,6347 + (0,1446 X) - (0,001129 X^2)$	17
Percentil 10 (mmol/l)	$Y = (-0,7430) + (0,1408 X) - (0,001830 X^2)$	18

Y=triglicéridos (en mg/dL para ecuaciones 13, 14, 15 y en mmol/L para las ecuaciones 16, 17, 18). X=semana de embarazo.

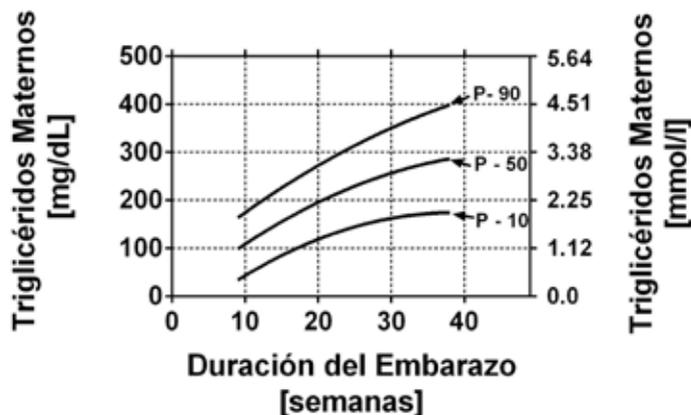


Figura 4: Triglicéridos en el suero materno durante el embarazo. Percentil 50 (P-50), Percentil 90 (P-90) y Percentil 10 (P-10) calculados a partir de mujeres embarazadas sanas chilenas con IMC normal pregestacional. Valores de triglicéridos expresados tanto en mg/dL (eje Y, a izquierda) como en mmol/l (eje Y, a derecha).

La Tabla VIII muestra el colesterol HDL materno, con sus valores medios, DE, P-90 y P-10, expresados tanto en mg/dL como en mmol/l. La Tabla IX muestra, para el colesterol HDL materno, las ecuaciones de regresión polinomial de segundo orden de los percentiles (50, 90 y 10). La Figura 5, muestra los percentiles P-50, P-90 y P-10 de colesterol HDL materno, calculados a partir de las ecuaciones polinomiales de la Tabla IX.

La Tabla X muestra los NEFA maternos, con sus valores medios, DE, P-90 y P-10, expresados en mmol/l. La Tabla XI muestra, para los NEFA maternos, las ecuaciones de regresión polinomial de segundo orden de los percentiles (50, 90 y 10). La Figura 6, muestra los percentiles P-50, P-90 y P-10 de NEFA maternos, calculados a partir de las ecuaciones polinomiales de la Tabla XI.

Tabla VIII
COLESTEROL-HDL MATERNO EN 94 MADRES EMBARAZADAS SANAS PROVENIENTES DE CINCO HOSPITALES EN TRES REGIONES DE CHILE, CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

Se	n	HDL-C media mg/dl	HDL-C DE mg/dl	HDL-C P-90 mg/dl	HDL-C P-10 mg/dl	HDL-C media mmol/l	HDL-C DE mmol/l	HDL-C P-90 mmol/l	HDL-C P-10 mmol/l
9	9	57,40	19,81	82,80	32,00	1,48	0,51	2,14	0,83
11	15	63,11	13,41	80,30	45,92	1,63	0,35	2,08	1,19
13	9	58,00	13,72	75,59	40,41	1,50	0,35	1,95	1,05
22	21	72,85	7,28	82,18	63,52	1,88	0,19	2,13	1,64
24	8	74,04	16,01	94,56	53,52	1,91	0,41	2,45	1,38
27	6	69,00	21,50	96,56	41,44	1,78	0,56	2,50	1,07
33	19	70,85	15,26	90,41	51,29	1,83	0,39	2,34	1,33
35	4	75,00	8,36	85,72	64,28	1,94	0,22	2,22	1,66
38	3	86,66	21,77	114,57	58,75	2,24	0,56	2,96	1,52

Se=semanas de embarazo. n=número de pacientes. HDL-C=Colesterol-HDL materno. Media=media aritmética (percentil 50). DE=desviación estándar. P-90=percentil 90 (=media + [1,282 x DE]). P-10=percentil 10 (= media - [1,282 x DE]).

Tabla IX
COLESTEROL-HDL MATERNO: ECUACIONES DE REGRESIÓN POLINOMIAL DE SEGUNDO ORDEN PARA LOS PERCENTILES (50, 90 Y 10), QUE PERMITIERON CONSTRUIR EL GRÁFICO DE LA FIGURA 5 CON VALORES EXPRESADOS TANTO EN MG/DL COMO EN MMOL/L

	Ecuación Polinomial de segundo orden	Ecuación N°
Percentil 50 (mg/dL)	$Y= 52,42 + (0,6989 X) + (0,001181 X^2)$	19
Percentil 90 (mg/dL)	$Y= 81,75 - (0,4002 X) + (0,02565 X^2)$	20
Percentil 10 (mg/dL)	$Y= 23,09 + (1,798 X) - (0,02329 X^2)$	21
Percentil 50 (mmol/l)	$Y= 1,357 + (0,01758 X) + ([4,241 \times 10^{-5}] X^2)$	22
Percentil 90 (mmol/l)	$Y= 2,103 - (0,009126 X) + (0,0006379 X^2)$	23
Percentil 10 (mmol/l)	$Y= 0,6090 + (0,04543 X) - (0,0005815 X^2)$	24

Y=HDL-C (en mg/dL para ecuaciones 19, 20, 21 y en mmol/L para las ecuaciones 22, 23, 24). X=semana de embarazo.

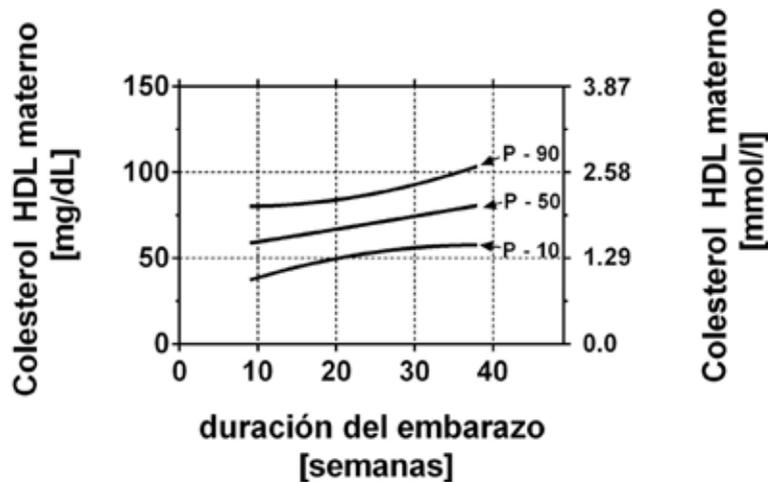


Figura 5. Colesterol HDL en el suero materno durante el embarazo. Percentil 50 (P-50), Percentil 90 (P-90) y Percentil 10 (P-10) calculados a partir de mujeres embarazadas sanas chilenas con IMC normal pregestacional. Valores de Colesterol HDL expresados tanto en mg/dL (eje Y, a izquierda) como en mmol/l (eje Y, a derecha).

Tabla X
ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (NEFA) MATERNOS EN 94 EMBARAZADAS SANAS PROVENIENTES DE CINCO HOSPITALES DE TRES REGIONES DE CHILE, CON VALORES EXPRESADOS SOLAMENTE EN MMOL/L

Se	n	NEFA Media mmol/l	NEFA DE mmol/l	NEFA P-90 mmol/l	NEFA P-10 mmol/l
9	-				
11	15	0,5720	0,1642	0,7825	0,3615
13	9	0,5413	0,2234	0,8277	0,2549
22	21	0,6371	0,2819	0,9985	0,2757
24	8	0,6655	0,2928	1,0409	0,2901
27	-				
33	19	0,6508	0,2340	0,9508	0,3508
35	4	0,8375	0,2393	1,1443	0,5307
38	-				

Se=semanas de embarazo. n=número de pacientes. NEFA= ácidos grasos no esterificados (ácidos grasos libres) maternos. Media=media aritmética (percentil 50). DE=desviación estándar. P-90=percentil 90 (= media + [1,282 x DE]). P-10=percentil 10 (= media - [1,282 x DE]).

Tabla XI
ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (NEFA) MATERNOS: ECUACIONES DE REGRESIÓN POLINOMIAL DE SEGUNDO ORDEN PARA LOS PERCENTILES (50, 90 Y 10), QUE PERMITIERON CONSTRUIR EL GRÁFICO DE LA FIGURA 6 CON VALORES EXPRESADOS SOLAMENTE EN MMOL/L

	Ecuación Polinomial de segundo orden	Ecuación N°
Percentil 50 (mmol/l)	$Y = 0,5451 - (0,001147 X) + (0,0002161 X^2)$	25
Percentil 90 (mmol/l)	$Y = 0,4478 + (0,03676 X) - (0,00055 X^2)$	26
Percentil 10 (mmol/l)	$Y = 0,6424 - (0,03905 X) + (0,0009823 X^2)$	27

Y=ácidos grasos no esterificados (NEFA) maternos (expresados solo en mmol/l). X=semana de embarazo

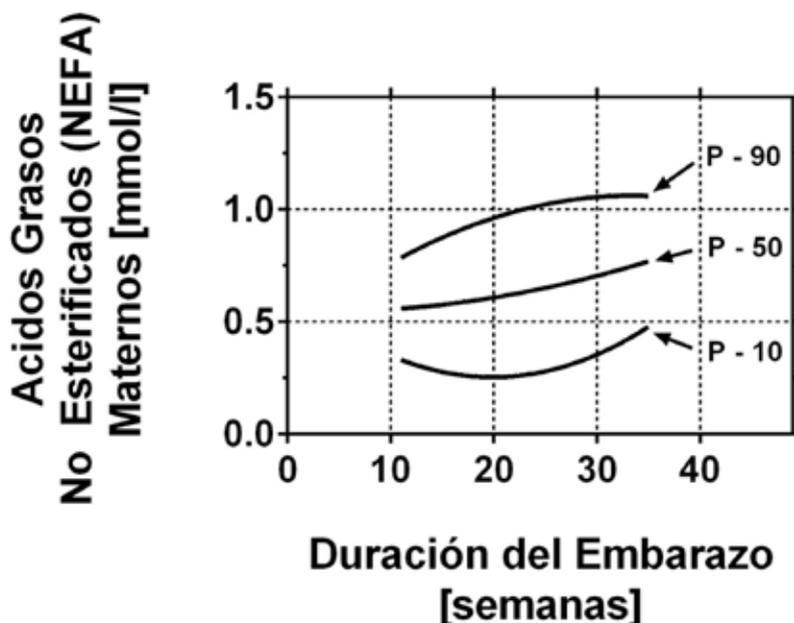


Figura 6. Ácidos grasos no esterificados (NEFA por sus siglas en inglés, o ácidos grasos libres) en el suero materno durante el embarazo. Percentil 50 (P-50), Percentil 90 (P-90) y Percentil 10 (P-10) calculados a partir de mujeres embarazadas sanas chilenas con IMC normal pregestacional. Valores de ácidos grasos no esterificados expresados solamente en mmol/l (eje Y, a izquierda).

DISCUSIÓN

Con respecto al nivel de colesterol total materno en el embarazo normal, se aceptaba en 2008 que en el momento del parto, éste ha aumentado 25-50% con respecto a su nivel pregestacional (9,10). En nuestras pacientes el colesterol medio aumentó un 35,9% entre las 9 y 38 semanas.

El colesterol es captado por el trofoblasto placentario en forma de lipoproteínas que son internalizadas en forma tanto receptor-dependiente como receptor-independiente. En la primera mitad del embarazo, la concentración fetal de colesterol se correlaciona estrictamente con los niveles maternos, pero esta relación se pierde en el tercer trimestre, cuando el colesterol plasmático fetal disminuye (11).

En general se acepta que los triglicéridos maternos aumentan tres o cuatro veces durante el embarazo normal con respecto a sus valores pregestacionales (9). En nuestras pacientes el valor medio de triglicéridos aumentó 3,4 veces entre la semana 9 y la 38.

Fisiológicamente, el transporte transplacentario de triglicéridos (Figura 1) se incrementa por la hipertrigliceridemia materna fisiológica del embarazo. Esta última condición se debe a dos mecanismos:

disminución del catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) maternas, y una lipólisis acelerada en el tejido adiposo. El catabolismo de las VLDL en los tejidos adiposo y muscular maternos está bloqueada parcialmente por la resistencia insulínica fisiológica del embarazo, que reduce la actividad de la lipasa lipoproteica (LPL). Por otro lado, la misma resistencia a la insulina incrementa el flujo de ácidos grasos no esterificados y glicerol hacia el hígado, determinando una mayor síntesis hepática materna de VLDL. El resultado de la hipertrigliceridemia materna es un flujo global incrementado de VLDL hacia la placenta (12-15). Allí, la lipasa lipoproteica placentaria, que está presente en la membrana vellosa materna del sincicio-trofoblasto, hidroliza las moléculas de triglicéridos de las VLDL, transformándolas en ácidos grasos libres y glicerol, los que a su vez son re-esterificados como triglicéridos en el citotrofoblasto. Finalmente, las células del endotelio capilar fetal vuelven a hidrolizar a los triglicéridos, y los ácidos grasos así generados son transportados por la alfa-fetoproteína (α FP) sanguínea hacia los tejidos fetales.

Se ha reportado que el colesterol-HDL sube en el embarazo normal aproximadamente en 30% en comparación con mujeres no embarazadas, producto de mayor síntesis estimulada por los estrógenos

placentarios (16,10). En nuestras pacientes el colesterol-HDL medio aumentó un 33,7% entre la semana 9 y la 38.

Los ácidos grasos libres (NEFA) aumentan hasta un 47% a lo largo del embarazo en mujeres sanas, debido a una tasa mayor de lipólisis, particularmente en el tercer trimestre (17,18,19). En nuestras pacientes, el nivel medio de ácidos grasos libres aumentó un 31,7% entre la semana 11 y la 35. La mayor dispersión de datos ocurrió en el segundo trimestre.

Desde 1984 (20) y al menos hasta el año 2008 la elevación de lípidos maternos observada durante el embarazo aún en ausencia de diabetes gestacional o pregestacional se hacía llamar "Lipemia Gestacional", y solamente se le asignaba importancia como posible predictor de dislipidemia y riesgo cardiovascular en la madre y la descendencia, años después del parto (10). Fue precisamente a comienzos de la década de 1980 cuando se publicaron las primeras tablas de lípidos maternos normales según edad gestacional (10,21), especificando el percentil 90 de colesterol total y triglicéridos, y el percentil 10 de colesterol HDL. En efecto, la razón por la que nosotros elegimos los percentiles 50, 90 y 10 para delimitar la normalidad fue precisamente para que nuestros resultados fuesen fácilmente comparables con los de autores previos.

CONCLUSIÓN

Hemos cumplido nuestro objetivo de llenar la necesidad de generar tablas y gráficos de percentiles normales de lípidos séricos maternos según edad gestacional en población embarazada sana y sin sobrepeso, con población del país obtenida de varios centros asistenciales en más de una región geográfica. En efecto, mediante la cooperación de cinco Servicios de Obstetricia y Ginecología de tres regiones del país, logramos calcular las tablas y gráficos de lípidos maternos normales a lo largo del embarazo, que sean aplicables a la población de embarazadas chilenas.

REFERENCIAS

1. Coustan DR. Gestational Diabetes. Chapter 35. In: NDDG-National Diabetes Data Group. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. NIH Publication N° 95-1468, 1995.
2. Hoffert-Gilmartin A, Ural SA, Repke JT. Gestational Diabetes Mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(3):129-34.
3. Olmos PR, Belmar CG. Diabetes y Embarazo. En: Pérez A, Donoso E. *Obstetricia*. 4° Edición 2011. Editorial Mediterráneo Ltda. Santiago, Chile. pp 1019-52.
4. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:517.e1-6.
5. Merzouk H, Khan NA. Implications of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy; Can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin Sci (Lond)* 2003;105:519-29.
6. Chahuan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chahuan VB, Chang G, Magann EF, Hendrix NW. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: A review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:332-34.
7. Olmos P, Borzone G, Olmos R, Valencia C, Bravo F, Hodgson MI, Belmar C, Poblete J, Escalona M, Gómez B. Gestational diabetes and prepregnancy overweight: possible factors involved in newborn macrosomia. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:208-214.
8. Olmos P, Martelo G, Reimer V, Rigotti A, Busso D, Belmar C, González R, Goldenberg D, Samith B, Santos JL, Escalona M, Quezada T, Faúndez J, Nicklitschek I. La hipótesis de Pedersen no es suficiente: otros nutrientes además de la glucosa explicarían macrosomía fetal en diabéticas gestacionales con sobrepeso y buen control glicémico. *Rev Med Chil* 2013;141:1441-8.
9. Knopp R, Bonet B, Zhu X-D. Lipid metabolism in pregnancy. In: Cowett R; Editor. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York: Springer-Verlag; 1998. pp 221-58.
10. Knopp RH, Paramsothy P. Management of Hyper/Dyslipidemias. En: Part 2. *Management of Diabetic/Medical Complications in Pregnancy*. En: Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM, (Eds). *Managing preexisting diabetes and pregnancy*. Technical reviews and consensus recommendations for care. © 2008 by The American Diabetes Association, Inc., 1701 North Beauregard Street, Alexandria, Virginia, USA, VI 22311. Pp 355-99.
11. Schmid KE, Davidson WS, Myatt L, Woolett LA. The transport of cholesterol across a placental cell monolayer: Implications for net transport of sterol from the maternal to the fetal circulation. *J Lipid Res* 2003;44:1909-18.
12. Shaefer-Graf UM, Graf K, Kulbancka I, Jjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1858-63.
13. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006;65 [Suppl. 3]: 59-64.
14. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, Wernergren M, Jansson T, Powell TL. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2006;47:2551-61.
15. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sadowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl.4:5-18.
16. De J, Mukhopadhyay AK, Saha PK. Study of serum lipid profile in pregnancy induced hypertension. *Indian J Clin Biochem* 2006;21:165-8.
17. Alvino G, Cozzi V, Radaelli T, Ortega H, Herrera E, Cetin I. Maternal and fetal fatty acid profile in normal and intrauterine growth restriction pregnancies with and without preeclampsia. *Pediatr Res* 2008;64:615-20.
18. Herrera E, Ortega H, Alvino G, Giovannini N, Amusquivar E, Cetin I. Relationship between plasma fatty

- acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1231-8.
19. Diderholm B, Stridsberg M, Ewald U, Lindeberg-Norden S, Gustafsson J. Increased lipolysis in non-obese pregnant woman studied in the third trimester. *BJOG* 2005;112:713-8.
20. Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia". *Atherosclerosis* 1984;4:407-17.
21. Knopp RH, Chapman M, Bergelin R, Wahl PW, Warth MR, Irvine S. Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 1980;3:416-20.
-